

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 1日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790002

研究課題名（和文）パラジウム触媒 C-H 官能基化を基盤とする複素環構築の新展開

研究課題名（英文）Development of Synthetic Methods for Heterocycles
Using Palladium-Catalyzed C-H Functionalization

研究代表者

稲本 浄文（INAMOTO KIYOFUMI）

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：30359533

研究成果の概要（和文）：

炭素-水素結合 (C-H) の触媒の活性化 (切断) と続く官能基化, いわゆる「触媒的 C-H 官能基化」は, アトムエコノミーかつステップエコノミーな有機合成を実現できる有用な手法の 1 つである. 申請者はこれまで, パラジウム触媒を用いた C-H 官能基化と続く分子内炭素-ヘテロ原子 (窒素, 硫黄) 結合形成プロセス (C-H 閉環) による複素環構築法の開発に注力し, 成果を挙げてきた. 今回, この C-H 閉環をタンデム型プロセスに組み込むことで, より効率的な複素環構築が行えることを見出した. 具体的には, 酸化的 Heck 反応と続く分子内 C-H アミド化を利用した, けい皮酸アミド類からの 2-キノリノン類合成である. また, チオベンズアニリド類の C-H 閉環反応によるベンゾチアゾール合成において, 水溶媒の適用が可能であることも見出した. この水溶媒を用いることで, 室温付近での非常に穏和な条件下, 反応が円滑に進行することが明らかとなった.

研究成果の概要（英文）：

A novel catalytic method for synthesizing 4-aryl-2-quinolinones was developed that involves two mechanistically independent, sequential palladium-catalyzed reactions—the oxidative Heck reaction and the intramolecular C-H amidation—both of which smoothly proceeded in the presence of a single, palladium-based catalytic system. In addition, it was found that water can be successfully employed as a reaction medium in palladium-catalyzed C-H cyclization of thiobenzanilides. Reactions efficiently proceeded under considerably mild conditions in water, providing a more practical, greener method for the synthesis of 2-arylbenzothiazoles.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：触媒・化学プロセス, 有機化学, パラジウム, C-H 官能基化, 複素環化合物

1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合 (C-H) は、様々な有機化合物に最も遍在している結合の 1 つであるが、一方で化学的に最も不活性な結合の 1 つでもある。この炭素-水素結合を触媒的に活性化 (切断) し新たな結合を形成する反応、いわゆる「触媒的 C-H 官能基化」は、アトムエコノミーかつステップエコノミーな有機合成を実現できる有用な手法であり、2000 年以降特に注目を集めている研究領域である。

これまでに、遷移金属として特にパラジウムを用いた触媒的 C-H 官能基化法が数多く報告されているが、それらの多くが炭素-炭素結合形成を行うものであり、それに比して炭素-ヘテロ原子結合形成に関する報告は非常に限られている。申請者はこの未開拓領域に着目し、パラジウム触媒による C-H 官能基化と続く分子内炭素-ヘテロ原子 (窒素、硫黄) 結合形成プロセス (C-H 閉環) を利用した複素環構築法に関する研究を行い、成果を挙げてきた。本手法により、インダゾールやインドール、2-キノリノンといった含窒素複素環及び、ベンゾチアゾールやベンゾチオフェンといった含硫黄複素環が構築できることを見出し、報告している。いずれも、高収率・広範な基質適用範囲・高い官能基共存性を実現する、非常に実践的合成手法である。また本手法で得られる化合物は、様々な生理活性を示すことが知られている、重要な化合物群である。

2. 研究の目的

上記を背景として、申請者は、自身の確立した C-H 閉環による複素環構築をより高効率なものにするため、新たな検討を計画した。具体的には、C-H 閉環反応をタンデム型プロセスに組み込んだ、小分子化合物からの複素環の一举構築である。複数の結合形成反応をワンポットで行うタンデム型プロセスにより、複雑な置換パターンを有する複素環を小分子化合物から迅速に構築することが可能となる。工程数の短縮にもつながるため、グリーンケミストリーや経済性といった観点からも有利である。今回特に、けい皮酸アミド類とアリールボロン酸誘導体との酸化的 Heck 反応と続く分子内アミド化反応という、2 つのパラジウム触媒プロセスをタンデム型プロセスとして行うことで、2-キノリノン類の迅速合成法の確立を目指し、検討することにした。

また、以前確立した C-H 閉環によるベンゾチアゾール合成 (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 5147; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2643) に関する引き続き検討の過程で、水溶媒を用いても反応が円滑に進行することを見出した。そこでこ

の水中反応における反応条件の最適化および基質適用範囲の検討を行うことにした。

3. 研究の方法

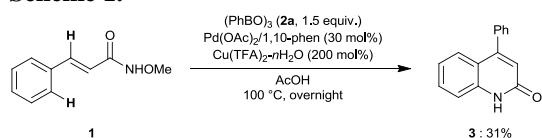
タンデム型プロセスに関しては、けい皮酸アミドとアリールボロン酸誘導体を出発物質として選択し、パラジウム触媒、再酸化剤、溶媒、および反応条件に関するスクリーニングを広範に行った。反応結果の評価は、オートサンプラー付きガスクロマトグラフィ (GC) および高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いた。水中反応の検討に際しても、チオベンズアニリドを出発物質に用い、様々な反応パラメーターの効果をスクリーニングした。上記 2 つのプロセスそれぞれについて、基質適用範囲に関する詳細な検討も行った。

4. 研究成果

(1) 酸化的 Heck 反応-分子内 C-H アミド化というタンデム型パラジウム触媒プロセスによる 4-アリール-2-キノリノン化合物合成

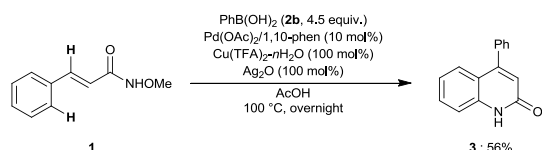
初期検討の結果、基質としては *N*-methoxycinnamamide (**1**) が適していることが分かり、**1** の 2,4,6-triphenylboroxin (**2a**) との反応を酢酸溶媒中、Pd(OAc)₂/Cu(TFA)₂·*n*H₂O という触媒系を用いて行うと、所望のプロセス後に脱メトキシ化が進行した 2-キノリノン **3** が低収率ながら得られることが分かった (Scheme 1)。

Scheme 1.



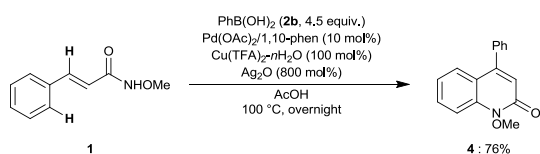
引き続き検討の結果、再酸化システムとして、上記で示した Cu(TFA)₂·*n*H₂O にさらに別の再酸化剤を加えることで反応がより促進されることが見出された。銀塩の添加が特に効果的であり、その中でも Ag₂O を用いることで良好な収率にて **3** が得られた。この時、**2a** に代えて phenylboronic acid (**2b**) を用いることで若干の収率の増加が観察された (Scheme 2)。

Scheme 2.



上記触媒系「Pd/Cu/Ag」の等量関係について精査したところ、以下の興味深い知見が得られた。すなわち、Ag₂O を 1 等量程度用いた場合、生成物は前述のように脱メトキシ体 **3** であるが、Ag₂O の等量を 3 等量以上用いることで *N*-methoxy-2-quinolinone **4** が単一の生成物として得られた。この時、Ag₂O の等量の増加に伴って収率も向上し、8 等量の Ag₂O を使用した際に高収率で **4** が得られることが判明した (Scheme 3)。

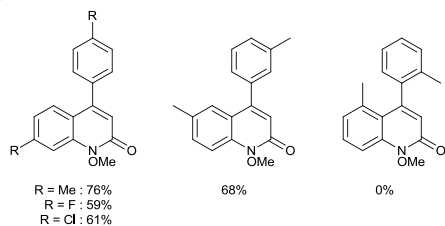
Scheme 3.



現在までのところ、上述の脱メトキシ化は反応系中の金属（パラジウムまたは銅）の酸化に関与して進行しているものと考えており、大量の銀塩を再酸化剤として用いることでこの N-O 結合の切断が抑制されているものと推察される。

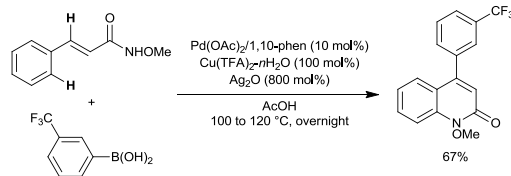
得られた最適条件による基質適用範囲の検討の結果、対称な構造を有する酸化 Heck 反応の生成物を経由するプロセスからは、Figure 1 に示すような収率で対応する 4-アリール-2-キノリノンが得られた。芳香環のオルト位に置換基を有する基質では、おそらくは立体障害のため、第 1 段階目の酸化 Heck 反応が全く進行しなかった。

Figure 1.



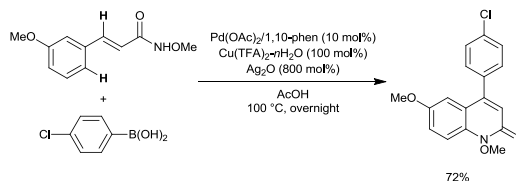
非対称な構造を有する酸化 Heck 反応の生成物を経由するプロセスについてもいくつか検討を行った。無置換のけい皮酸アミドとメタ置換のフェニルボロン酸を用いた場合、酸化 Heck 反応の後の C-H 閉環は速やかに進行し、単一の生成物が得られる (Scheme 4)。

Scheme 4.



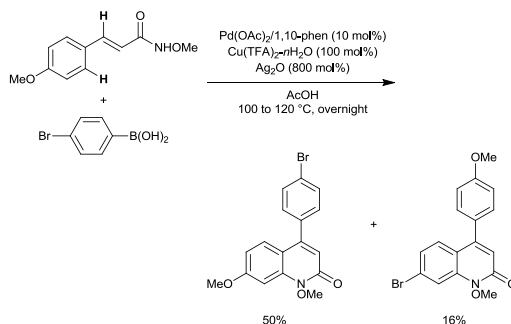
メタ置換のけい皮酸アミドとパラ置換のフェニルボロン酸の反応においても、生成物は単一のものとなる (Scheme 5)。

Scheme 5.



一方で、パラ位にメトキシ基を有するけい皮酸アミドを用いた場合のみ、おそらくは中間体である Heck 生成物においてメトキシ基の電子供与効果によりアルケンの異性化が促進されているため、生成物が混合物となる (Scheme 6)。

Scheme 6.



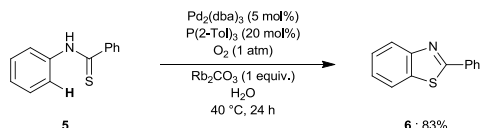
以上示したように、パラジウム触媒による C-H 閉環反応をタンデム型プロセスに組み込んだ、より効率性の高い複素環構築法を見出した。基質適用範囲や詳細な反応機構の解明が今後の課題である。さらに別の複素環合成を指向したタンデム型プロセスの確立についても検討を行い、本アプローチの有用性を実証していきたい。

(2) 水中での C-H 閉環反応によるベンジチアゾール合成

前述のように、C-H 閉環反応を利用したベンジチアゾール環構築に関する検討の過程で、水溶媒の使用が可能であることが判明した。安価、入手容易、無毒性、非引火性などの特徴により、水溶媒の有機合成における使用は非常に好ましいといえる。まず、thiobenzanilide (**5**) を出発物質として用いた最適条件の探索を行った。パラジウム触媒や

再酸化剤，添加剤，反応温度等，様々なファクターに関するスクリーニングを広範に行った結果，**Scheme 7** に示した条件において，高収率にて 2-phenylbenzothiazole (**6**) が得られることが分かった。

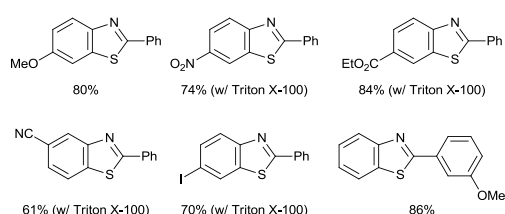
Scheme 7.



特筆すべきは，この水溶媒を用いた場合，それまで有機溶媒中の反応が必要であった 100–120 °C といった高温条件が不要となり，40 °C という室温に近い非常に穏和な条件下閉環反応が進行する点である．水中における疎水性分子のいわゆる「濃縮効果」が反応加速の一因と考えられるが，今後この興味深い知見に関してはさらに詳細な検討を続ける予定である．

本プロセスの基質適用範囲の検討の結果，様々な置換パターンを有するベンゾチアゾール類が高収率で得られることが分かった．なお，ベンゼン環上に電子求引性置換基を有するチオベンズアニリド類の反応では，界面活性剤である Triton X-100 の添加による収率の向上が観察された．本手法は官能基共存性も高く，ニトロ基やシアノ基，アルコキシカルボニル基に加え，ヨウ素を含む全てのハロゲン原子が共存可能であった．代表的結果を **Figure 2** に示す．

Figure 2.



以上，C–H 閉環プロセスにおける水の特異な反応促進効果を見出した．他の複素環合成への適用の可否等，今後の引き続き検討が必要である．

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

1. “Palladium-Catalyzed C–H Cyclization in Water: A Milder Route to 2-Arylbenzothiazoles”
Kiyofumi Inamoto, Kanako Nozawa, Yoshinori Kondo

Synlett **2012**, 23(11), 1678–1682.

DOI: 10.1055/s-0031-1291164

(査読有)

2. “Tandem-Type Pd(II)-Catalyzed Oxidative Heck Reaction/Intramolecular C–H Amidation Sequence: A Novel Route to 4-Aryl-2-Quinolinones”

Kiyofumi Inamoto, Junpei Kawasaki, Kou Hiroya, Yoshinori Kondo, Takayuki Doi

Chemical Communications **2012**, 48(36), 4332–4334.

DOI: 10.1039/C2CC30600J

(査読有)

[学会発表] (計 3 1 件)

1. 稲本 浄文

「遷移金属触媒および有機分子触媒を駆使する不活性炭素–水素結合修飾反応：触媒の高度分子変換プロセスの開発」

日本薬学会第 133 年会 (招待講演)，2013 年 3 月 29 日，横浜

2. 稲本 浄文，川崎 順平，齋藤 孔隆，廣谷 功，土井 隆行，根東 義則

「パラジウム触媒 C–H アミノ化を基盤とする新規 2-キノリノン類合成法の開発」

第 4 回複素環化学討論会，2012 年 10 月 12 日，京都

3. 稲本 浄文，長谷川 千紗，川崎 順平，廣谷 功，土井 隆行，根東 義則

「Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization/C–S Bond Formation」

OMCOS 16，2011 年 7 月 25 日，上海，中国

[図書] (計 1 件)

1. 稲本 浄文，他

「Cross Coupling and Heck-Type Reactions 2」
Thieme，2012 年，395–437 ページ

[その他]

ホームページ

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/lab/henkan_top.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲本 浄文 (INAMOTO KIYOFUMI)
東北大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号：30359533